UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER N° 5

FACULTÉ DE MÉDECINE

PATHOGÉNIE

DE LA

MALADIE DE PARKINSON

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 14 Janvier 1911

PAR

Timo STAMBOLIEFF

Né à Bercovitza (Bulgarie), le 20 juillet 1886

Pour Obtenir le Grade de Docteur d'Université

(MENTION MÉDECINE)

Examinateurs de la Thèse — SARDA, Professeur, *Président.* — GRANEL, Professeur — MASSABUAU, Agrégé — EUZIÈRE, Agrégé — *Assesseurs*

MONTPELLIER
IMPRIMERIE COOPÉRATIVE OUVRIÈRE
14, Avenue de Toulouse et Rue Dom-Vaissette

1911

PATHOGÉNIE

DE LA

MALADIE DE PARKINSON

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER N° 5

FACULTÉ DE MÉDECINE

PATHOGÉNIE

DE LA

MALADIE DE PARKINSON

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 14 Janvier 1911

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

PAR

Timo STAMBOLIEFF

Né à Bercovitza (Bulgarie), le 20 juillet 1886

Pour Obtenir le Grade de Docteur d'Université

(MENTION MÉDECINE)

Examinateurs de la Thèse (*Assesseurs*)

SARDA, Professeur, *Président.*
GRANEL, Professeur
MASSABUAU, Agrégé
EUZIÈRE, Agrégé

MONTPELLIER
IMPRIMERIE COOPÉRATIVE OUVRIÈRE
14, Avenue de Toulouse et Rue Dom-Vaissette

1911

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Administration

MM. MAIRET (✲)..... DOYEN.
SARDA..... ASSESSEUR.
IZARD..... SECRÉTAIRE

Professeurs

Clinique médicale	MM. GRASSET (✲). Chargé de l'enseig[t] de pathol. et thérap. génér.
Clinique chirurgicale	TEDENAT (✲).
Thérapeutique et matière médicale	HAMELIN (✲).
Clinique médicale	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	MAIRET (✲).
Physique médicale	IMBERT.
Botanique et histoire naturelle médicales	GRANEL.
Clinique chirurgicale	FORGUE (✲).
Clinique ophtalmologique	TRUC (✲).
Chimie médicale	VILLE.
Physiologie	HEDON.
Histologie	VIALLETON.
Pathologie interne	DUCAMP.
Anatomie	GILIS (✲).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ESTOR.
Microbiologie	RODET.
Médecine légale et toxicologie	SARDA.
Clinique des maladies des enfants	BAUMEL.
Anatomie pathologique	BOSC.
Hygiène	BERTIN-SANS (H.)
Pathologie et thérapeutique générales	RAUZIER. Chargé de l'enseignement de la clinique médicale.
Clinique obstétricale	VALLOIS.

Professeurs adjoints : MM. DE ROUVILLE, PUECH, MOURET.

Doyen honoraire : M. VIALLETON.

Professeurs honoraires : MM. E. BERTIN-SANS (✲), GRYNFELTT.

Secrétaire honoraire : M. GOT.

Chargés de Cours complémentaires

Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées	MM. VEDEL, agrégé.
Clinique annexe des maladies des vieillards	VIRES, agrégé libre.
Pathologie externe	LAPEYRE, agrégé libre.
Clinique gynécologique	DE ROUVILLE, prof.-adj.
Accouchements	PUECH, profes.-adjoint.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU, agrégé libre.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURET, profes.-adj.
Médecine opératoire	SOUBEYRAN, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. GALAVIELLE.	MM. LEENHARDT.	MM. DELMAS (Paul).
VEDEL.	GAUSSEL.	MASSABUAU.
SOUBEYRAN.	RICHE.	EUZIERE.
GRYNFELTT (Ed.)	CABANNES.	LECERCLE.
LAGRIFFOUL.	DERRIEN.	

Examinateurs de la thèse :

MM. SARDA, *président.*
GRANEL, *professeur.*
MM. MASSABUAU, *agrégé.*
EUZIERE, *agrégé.*

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Faible témoignage de ma profonde affection et de mon éternelle reconnaissance.

A MES FRÈRES

Hommage affectueux de leur meilleur ami.

A MES PARENTS

T. STAMBOLIEFF.

A MON AMI LE DOCTEUR WATEFF

DIRECTEUR DE LA DIRECTION SANITAIRE BULGARE

A MON AMI MICHEL SAVOFF

DOCTEUR EN DROIT

A MON AMI VASSIL BOÏADGIEFF

LIEUTENANT DE L'ARMÉE BULGARE

A MES AMIS LES DOCTEURS

BOEFF, IVANOFF, CHAOULOFF, STÉPHANOFF

STÉPHANE DASKALOFF, WLADIMIROFF

ET DOBRINOFF

T. STAMBOLIEFF.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR SARDA

PROFESSEUR DE MÉDECINE LÉGALE A L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

A MONSIEUR LE DOCTEUR GRANEL

PROFESSEUR A L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

A MONSIEUR LE DOCTEUR VIRES

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MONTPELLIER

T. STAMBOLIEFF.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MASSABUAU

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MONTPELLIER

A MONSIEUR LE DOCTEUR EUZIÈRE

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MONTPELLIER

A TOUS MES MAITRES

T. STAMBOLIEFF.

AVANT-PROPOS

Au terme de nos études et au moment de retourner dans notre patrie où nous attendent ceux qui nous chérissent et sont impatients de partager notre joie, nous ne saurions nous défendre d'un élan de reconnaissance émue qui nous fait retourner vers nos maîtres dans le désir de leur exprimer la respectueuse admiration et la gratitude dont déborde notre cœur.

Nous nous souviendrons que par eux la tâche nous fut facile. Nous étions fier de venir écouter la parole des maîtres français dont l'illustre renom était déjà parvenu jusqu'à nous. Les entendre, emporter un peu de leur science était notre unique ambition.

Mais la bienveillance et la bonté de nos maîtres ont dépassé toutes nos espérances. Nous tenons à leur exprimer combien nous sentons l'insigne honneur qu'ils nous ont fait en s'intéressant particulièrement à nos études, en nous guidant et en nous faisant participer à leurs travaux. C'est grâce à eux que nos efforts nous ont fait connaître de très vives satisfactions, et nous ne l'oublierons jamais.

Nous devons remercier en tout premier lieu M. le pro-

fesseur agrégé Euzière pour la direction précieuse qu'il nous a accordée dans la préparation de notre thèse.

Nous remercions aussi M. le professeur Sarda qui nous fait l'honneur d'être notre président de thèse, M. le professeur Granel dont la bonté affectueuse s'est manifestée pour nous en de nombreuses occasions et a grandement contribué à nous donner la confiance et l'encouragement qui ont assuré à nos études le plus grand profit.

Nous joignons nos remerciements pour M. le professeur agrégé Vires qui a bien voulu s'intéresser à notre travail, ainsi qu'à M. le professeur agrégé Massabuau qui nous a accordé son aimable concours et a accepté de faire partie de notre jury de thèse.

A l'instant où nous allons quitter la France qui nous accueillit comme ses propres enfants, qui nous éleva parmi les siens à ce moment de la vie où s'enrichit le plus l'intelligence, où l'on devient des hommes et où l'on acquiert ce dont on s'enorgueillira légitimement plus tard dans le cours de la vie, nous nous faisons un devoir d'exprimer à nos camarades, à nos amis français, le sentiment de vive et fraternelle amitié, de sympathie profonde qu'ils ont su nous inspirer.

Ce sont eux qui ont guidé nos premiers essais dans l'emploi de la belle langue française.

Ils ont été pour nous des frères aînés dont le goût, les sentiments et la verve nous ont éclairé, nous ont séduit et encouragé. Leur affection nous a réchauffé et a réussi à adoucir notre exil..... Parmi nos meilleurs amis dont les excellents conseils et le dévouement désintéressé ne nous firent jamais défaut nous sommes heureux de nous adresser ici à ceux dont le souvenir nous restera le plus cher, à nos amis MM. les docteurs

Margarot, Gueit, François Granel, Peyronnet, Geyer, Laurent, Pradines.

Qu'ils sachent bien que notre séparation n'altérera pas les souvenirs puissants qu'ils nous ont laissés, qu'un peu de notre cœur restera parmi eux et que loin de la France leurs noms seront souvent prononcés.

Ainsi, par ce que nous saurons dire de nos amis français, par le respect et l'admiration que nous saurons imposer pour nos maîtres de l'Ecole de Montpellier, nos compatriotes apprendront encore un peu à aimer la France.

PATHOGÉNIE

DE

LA MALADIE DE PARKINSON

INTRODUCTION

« La maladie de Parkinson, disait en 1895 M. Brissaud, est une de ces affections qui renferment encore tant d'inconnues, elle reste pour nous un problème si inexplicable, que nous y sommes sans cesse ramenés par l'attrait du mystérieux. »

Ainsi les uns en font une névrose ; beaucoup, une affection nerveuse organique ; pour certains, le système nerveux n'est pas en cause, la maladie est d'origine musculaire ; d'autres, enfin, incriminent les glandes à sécrétion interne.

En somme il ne semble pas que l'on ait fait un grand pas en avant dans la connaissance de cette affection depuis le jour où, en 1817, Parkinson décrivit, pour la première fois, sous le nom de Skaking palsy (paralysie tremblante) la maladie qui devait porter son nom.

Des constatations anatomo-pathologiques, aussi variées que nombreuses, qui ont été faites, il ne paraît pas que l'on ait réussi à tirer de conclusions acceptables pour la majorité des auteurs. De toutes ces autopsies ne semble sortir au premier abord qu'un chaos de faits disparates et difficiles à relier les uns aux autres.

La clinique, par contre, nous offre un tableau morbide bien défini, à symptômes cardinaux bien caractérisés : un tremblement spécial, presque pathognomonique, une rigidité qui donne au malade une attitude et un facies si caractéristiques, que le diagnostic s'impose souvent au premier coup d'œil. Et cet état, déjà si particulier, se complète par son évolution progressive, sa marche fatale, rigoureuse, vers le terme ultime, la cachexie et la mort.

Nous rapportons ici l'histoire d'une malade que nous avons pu observer dans le service de M. le professeur Vires. Son observation nous a paru intéressante au point de vue du résultat thérapeutique obtenu à la suite de l'application à cette malade du traitement à l'extrait de la parathyroïde.

THÉORIE MUSCULAIRE

Dès 1888, Blocq attire l'attention sur les lésions musculaires qu'on peut constater dans la maladie de Parkinson, à l'exclusion de tout autre altération. Ces lésions musculaires, il les retrouve plus ou moins accentuées dans cinq autopsies (1894). Cette constance relative, en regard de la variabilité des lésions nerveuses signalées par les auteurs, le porte à admettre la nature myopathique de la maladie de Parkinson. Dans les 5 cas observés, alors qu'il n'y avait aucune lésion spéciale des centres nerveux et des nerfs périphériques, il existait par contre des lésions musculaires constantes dans leur nature, bien que variables comme intensité. Ces lésions, qui ne sont pas sans analogies avec celles de la maladie de Thomson, portent sur le sarcoplasma « qui s'hypertrophierait et dont les noyaux proliférés détruiraient le myoplasme. On constate sur les coupes des muscles de certains d'eux en particulier (radiaux, grand palmaire) de l'atrophie des fibres qui sont en même temps creusées de cavités de dimensions variables, comme faites à l'emporte-pièce, et une prolifération nucléaire surtout appré

ciable quant aux cellules des fibres musculaires, alors que celles du tissu conjonctif périfasciculaire n'y participent que très peu ».

Déjà, avant que Blocq eût signalé l'importance qu'il attachait à ces altérations, Joffroy avait dans une dizaine de cas trouvé de l'atrophie musculaire qu'il rapportait à la cachexie et non à la maladie elle-même. Vesselle, Pierret avaient constaté des lésions de sclérose musculaire.

Depuis, Borgherini (1889) note incidemment l'existence de lésions musculaires. Sass (1891) constate, à l'autopsie d'un parkinsonien de soixante-treize ans, des lésions de névrite périphérique interstitielle et des altérations des muscles consistant en une diminution des fibres, dégénérées partiellement, avec multiplication des noyaux. Il ne se retrouve pas de lésions pareilles dans les muscles d'un vieillard.

En 1899, Lano note, dans un cas, une légère prolifération du tissu conjonctif périfasciculaire, et un certain degré de dégénérescence graisseuse des fibres musculaires. Il constate en outre des altérations des plaques motrices auxquelles il attribue un rôle capital. Skoda et Leyden font des observations analogues.

Schwerm (1901), chez un homme mort après six ans, le syndrome étant complet, constate la prolifération des noyaux conjonctifs interstitiels et de forme allongée : pas de cellules rondes, aucune altération des fibres musculaires elles-mêmes ; intégrité parfaite des terminaisons nerveuses. L'auteur pense que les lésions musculaires qu'il constate sont des lésions causales. Schiefferdecker, Idelsohn (1904), indiquent des lésions localisées, ne frappant dans un muscle que des faisceaux isolés : augmentation du tissu conjonctif avec multipli-

cation des noyaux ; fibres musculaires dégénérées, tantôt d'aspect homogène, tantôt d'aspect tout particulier, fragmentées, sur la coupe transversale, par de petites raies, claires et irrégulières. Ce dernier auteur se demande s'il s'agit, dans ces lésions, de la cause ou de la conséquence de la maladie de Parkinson, et quelle part il faut faire à l'infection (pneumonie, méningite...) qui a déterminé la mort.

Catola (1906) constate, dans deux cas, une intégrité complète du système nerveux. Mais, dans les muscles, il existe des zones de sclérose avec proliférations extraordinaires de noyaux, soit sous forme diffuse, soit sous forme de noyaux distincts. Dans ces foyers, les fibres musculaires sont altérées et même détruites. En somme, il s'agit d'une sorte de dégénérations en plaques, de myosite chronique nodulaire, où les fibres cèdent peu à peu la place à la prolifération nucléaire. Pour l'auteur, cette lésion musculaire constitue le substratum anatomique de l'affection, et elle représente un fonds de localisation élective d'un processus général et de nature probablement toxique.

Par contre, il faut citer la biopsie pratiquée par du Buck et Demoor (1899), qui n'a permis de constater aucune lésion, et surtout les recherches d'Alquier (1903) qui montrent que si les lésions musculaires sont encore assez fréquentes dans la maladie de P., elles revêtent un tel caractère de banalité que l'on ne peut vraiment songer à leur faire jouer un rôle dans la pathogénie de l'affection.

Ces lésions, qui consistent en une prolifération des noyaux interstitiels, notable à la période terminale de la maladie, et s'accompagnant parfois d'un léger degré de sclérose, ces lésions sont pour lui en raison directe du

degré d'amaigrissement des masses musculaires et se retrouvent dans la maladie de P. au même titre que dans les autres affections nerveuses qui s'accompagnent d'atrophie musculaire.

Gauthier (de Charolles) conclut son travail sur la maladie de Parkinson en disant que cette maladie n'a pas le caractère d'une névrose, mais que ses symptômes sont exclusivement des troubles du système musculaire et dérivent de la rigidité des muscles. Celle-ci est d'origine musculaire, sans intervention du système nerveux ; elle serait le résultat de la phosphaturie dont sont atteints la plupart des parkinsoniens, et qui reconnaîtrait elle-même, comme point de départ dans la fatigue musculaire, si bien qu'en fin de compte la maladie de Parkinson serait la manifestation d'une dystrophie musculaire ; la « phosphaturie musculaire » jouerait donc un rôle capital.

Malheureusement pour cette thèse, cette altération des urines n'a pas été constatée par tous les auteurs et aux analyses confirmatives de Chéron, Laporte, Mossé et Banal, Luzzato, il faut opposer les recherches de Saint-Léger, Demombré, Guntler, Berger, Vires, Alquier, Brandès, qui n'ont pas retrouvé les modifications urinaires signalées et particulièrement la phosphaturie.

Il est indiscutable qu'il existe très souvent dans la maladie de Parkinson des lésions musculaires. Les constatations de Sass et de Schwerm viennent à l'appui de cette théorie myopathique. Quelle est la signification de leurs constatations? Faut-il voir en elles la cause de la maladie ou simplement la conséquence? Ce sont des questions auxquelles on ne peut actuellement répondre, l'examen des muscles ayant été négligé dans le plus grand nombre des autopsies.

THÉORIE HUMORALE

Dans ces dernières années, certains auteurs se sont demandé s'il ne fallait pas chercher dans quelque altération insoupçonnée des glandes à sécrétion interne et particulièremnt du corps thyroïde et parathyroïde, la cause de la maladie de Parkinson.

Ce qui rend vraisemblable la théorie humorale. — Il y a, en effet, des raisons cliniques pour considérer la paralysie agitante comme une intoxication et particulièrement comme une auto-intoxication thyroïdienne. Le tremblement, la sensation de chaleur, l'accélération du pouls, l'hypotension artérielle, sont des symptômes que l'on retrouve également dans la maladie de Parkinson et dans celle de Basedow ; pourquoi ne reconnaîtraient-ils pas dans les deux cas une cause de même ordre ? D'ailleurs, l'on a parfois constaté la coexistence de la paralysie agitante et du myxœdème, et plus fréquemment l'association aux symptômes parkinsoniens de quelques phénomènes tels que certains œdèmes inexplicables, qui pourraient être attribués à un myxœdème fruste.

Anatomiquement rien ne vient à l'encontre de cette

théorie. Les lésions nerveuses et musculaires constatées à l'autopsie sont si variables et si disparates que l'on ne peut trouver en elles une explication valable des symptômes. Cette variabilité incite au contraire à chercher ailleurs la cause de la maladie. Or l'examen du corps thyroïde et des glandes à sécrétion interne en général a été négligé dans la plupart des autopsies. Dans les cas, peu nombreux, où la thyroïde a été examinée, elle a été trouvée, il est vrai, quelquefois saine, quelquefois altérée. Dans ces conditions, on ne peut conclure.

Les déformations articulaires, qui sont loin d'être exceptionnelles dans la maladie de Parkinson, rappellent de très près celles du rhumatisme chronique. Charcot a mis en évidence leurs analogies, et Vesselle, qui a cherché à démontrer la nature rhumatismale de la paralysie agitante, rapportait au rhumatisme les altérations articulaires. Dans ses leçons, Brissaud insiste sur la parenté clinique du rhumatisme déformant et de la maladie de Parkinson.

Ces faits sont intéressants. Mais rappelons que pour bon nombre d'auteurs les altérations articulaires de la maladie de Parkinson sont des troubles trophiques assimilables aux arthropathies nerveuses. D'ailleurs, même en les rattachant au rhumatisme chronique, on n'apporte qu'un faible appoint à la théorie thyroïdienne, car la nature du rhumatisme est elle-même encore aussi mal connue que celle de la paralysie agitante.

L'attitude de la main dans la paralysie agitante, par sa ressemblance avec celle qu'on observe dans la tétanie, vient encore à l'appui de l'opinion de Lundborg, qui a mis le premier en relation la paralysie agitante avec les glandes parathyroïdes.

Encore à l'appui de la théorie parathyroïdienne plaident

les phénomènes que l'on observe habituellement dans les maladies incontestées de l'appareil thyro-parathyroïdien : tremblement, trachycardie, raideur spestique, œdème dur, état squameux de la peau et cela sans que la clinique ni l'anatomie pathologique aient révélé de lésions du cœur ou des reins.

Somme toute, les divers faits que l'on peut invoquer en faveur de l'origine thyroïdienne de la maladie de Parkinson forment un ensemble trop peu probant pour que nous nous attardions à les discuter. Ce n'est pas sur un ou deux cas de dissociation de paralysie agitante et de myxœdème, et sur la coexistence de quelques symptômes rapportés plus ou moins légitimement à l'insuffisance thyroïdienne, que l'on peut édifier solidement une théorie.

Essais thérapeutiques. — Les essais thérapeutiques ont donné des résultats variables ; cependant, dans quelques cas, on a observé une amélioration manifeste des symptômes sous l'influence de l'opothérapie thyroïdienne.

Des cas favorables ont été publiés par Luzzato (1899) et Castelvi (1903) ; ce dernier auteur dit avoir vu, sous l'influence de l'opothérapie thyroïdienne, une amélioration manifeste de certains symptômes ; il a noté en particulier la disparition des sueurs et l'atténuation du tremblement. D'autre part, dans deux autopsies, il a constaté des altérations de la glande thyroïde : kystes multiples dans l'une, sclérose prononcée dans l'autre.

Quelques auteurs, en particulier Lundborg (1904), qui admettait l'origine thyroïdienne de la maladie, se sont ralliés à une nouvelle thèse, celle de l'insuffisance parathyroïdienne. Ce qui a motivé cette nouvelle hypothèse, c'est l'analogie qui existe entre certains symptômes de

la paralysie agitante et quelques phénomènes consécutifs à l'ablation expérimentale des glandes parathyroïdes (rigidité, tremblement).

Partant de ces faits, Berkeley (1905) a administré de l'extrait parathyroïdien à une première série de malades. Il a obtenu ainsi une amélioration marquée de certains phénomènes (diminution de la rigidité, des douleurs, suppression de la salivation, atténuation ou disparition du tremblement). De nouveaux résultats favorables (1907) l'ont encouragé à admettre un lien étiologique entre les organes parathyroïdiens et la maladie de Parkinson : il rapporte celle-ci à l'insuffisance des parathyroïdes.

Il semble, d'après Roussy et Clunet, que l'emploi de la parathyroïde fraîche ou préparée dans la thérapeutique de la maladie de Parkinson est analogue dans ses résultats à l'emploi de la thyroïde ou des préparations thyroïdiennes dans la maladie de Basedow.

Dans la plupart des cas de goître exophtalmique, la thyroïdine ne procure aucun soulagement au malade et aggrave les symptômes. Dans certaines formes, au contraire, où des phénomènes myxœdémateux plus ou moins frustes s'ajoutent aux phémonènes proprement basedowiens, l'emploi prudent de la thyroïdine peut donner de bons résultats. Chez ces parkinsoniens, l'œdème des jambes et les troubles cutanés ont rapidement cédé à la médication parathyroïdienne, mais l'aggravation rapide du tremblement, de la raideur et surtout de l'agitation et des angoises y ont fait renoncer.

Avec M. Roulet-Lapointe, Clunet a tenté la radiothérapie de la région thyro-parathyroïdienne chez un parkinsonien. Ils ont obtenu jusqu'ici une amélioration des phénomènes subjectifs dont se plaignait le malade :

l'inquiétude a diminué ; le sommeil, qui avait disparu depuis plusieurs années, est redevenu normal sans l'emploi d'aucun hypnotique. Ils n'ont pas constaté objectivement de modification du tremblement ni de la raideur. Mais cette tentative est trop récente pour qu'on puisse encore la juger.

Examen anatomo-pathologique. — Récemment, Alquier a communiqué à la Société de neurologie de Paris le résultat de ses recherches sur l'état des parathyroïdes dans le syndrome de Parkinson. Dans un cas indiscutable de paralysie agitante, les parathyroïdes étaient au nombre de cinq ; on y voit une assez grande quantité de vésicules graisseuses et une seule sorte de cellules, petites, sans colloïdes, tassées les unes contre les autres. Dans quatre cas la thyroïde seule plutôt en hypofonction.

Dans la discussion qui a suivi cette communication, M. Henri Claude attire l'attention sur le fait que, dans l'état actuel de nos connaissances histo-physiologiques, il est très difficile d'apprécier soit l'insuffisance, soit l'hyperfonctionnement des glandes telles que la thyroïde, les parathyroïdes et l'hypophyse. Ce n'est que dans les cas de grosses scléroses atrophiques, de nécrose, suite d'hémorragie ou de thrombo-artérite, que l'on peut être très affirmatif sur l'état fonctionnel des organes en question. Quant à la signification des cellules éosinophiles, il est d'avis que l'aptitude des cellules à fixer les colorants acides, telle que l'éosine, va de pair avec l'activité de la sécrétion colloïde dans les glandes à sécrétion interne. Les éosinophilies comme la sécrétion colloïde se rencontrent surtout dans les globules en état d'hyperfonction ; mais cette hypothèse n'est pas démontrée.

M. Gustave Roussy dit, à cette occasion, quelques

mots sur les constatations récentes qu'il vient de faire sur l'état du corps thyroïde et des parathyroïdes chez les parkinsoniens. Ces recherches, faites avec M. Clunet, lui ont donné des résultats différents de ceux de M. Alquier. Pour le corps thyroïde, dans quatre cas, il existe, un goître des plus manifestes, de dimensions très variables suivant les cas, mais toujours évident et tout à fait typique sur les coupes histologiques.

Les parathyroïdes présentent toutes, à un faible grossissement, l'aspect semi-compact, et ceci malgré l'âge des malades. Les vésicules graisseuses isolées ou en amas sont beaucoup moins nombreuses que sur les glandules normales d'adultes ou de vieillards. Les cellules fondamentales, serrées les unes contre les autres, ont conservé plus ou moins la disposition en cordon; un grand nombre d'entre elles sont d'aspect clair, avec contours nets, d'autres sont sombres. Mais ce qui frappe immédiatement, c'est la présence du grand nombre de cellules acidophiles qui tantôt sont isolées au sein de la masse des cellules fondamentales, tantôt, et plus souvent, forment de volumineux amas placés aussi bien au centre qu'à la périphérie de l'organe. A un fort grossissement, on voit que ces cellules éosinophiles sont toutes finement granuleuses et que plusieurs d'entre elles (cet état varie suivant les cas examinés) renferment au sein du protoplasma une ou plusieurs vésicules closes, ce qui donne à l'ensemble de ces amas un aspect spongiocytaire.

A leur périphérie, on note sur toutes les coupes la présence de cellules dont le protoplasma se teinte faiblement par l'éosine et qui forment comme des figures de transition entre les cellules franchement acidophiles et les cellules fondamentales basophiles.

A noter, en outre, la présence de nombreux colloïdes qui se retrouvent en grande abondance dans toutes les préparations : les uns sont disposés au sein d'acini formés de cellules fondamentales, d'autres dans des acini de cellules éosinophiles. Dans plusieurs vaisseaux, enfin, on retrouve de grandes plaques de substance colloïde.

Les vaisseaux sont tantôt normaux, tantôt légèrement dilatés ; le stroma conjonctif paraît normal, sauf dans un cas où il est légèrement sclérosé. Dans les cas de goitre ordinaire, non parkinsonien, les parathyroïdes sont au contraire petites, très pauvres en cellules acidophiles et en substance colloïde.

En définitive, les rapports de la maladie de Parkinson et des troubles glandulaires (insuffisance thyroïde, parathyroïde) sont encore très mal connus. Il est possible, bien qu'insuffisamment démontré ; qu'il existe, du moins dans certains cas, une relation étiologique entre les perturbations des sécrétions internes et la paralysie agitante. Reste à montrer comment sont engendrés les symptômes parkinsoniens. On peut admettre, sans invraisemblance, qu'une intoxication d'origine glandulaire puisse occasionner des lésions nerveuses ou musculaires capables de donner naissance au syndrome de Parkinson. Encore faut-il déterminer ces altérations. Somme toute, la théorie humorale n'est qu'hypothèse, et hypothèse incapable d'expliquer la pathogénie de cette terrible affection.

THÉORIE NERVEUSE

LES DONNÉES ANATOMIQUES

Il est difficile d'ordonner méthodiquement les diverses lésions nerveuses qui ont été notées chez les parkinsoniens ; les altérations les plus disparates ont été constatées.

a) Jusqu'en 1880, les travaux sont incomplets. On ne trouvait pas de lésions appréciables, ou même on n'enlevait ni le cerveau, ni la moelle. La technique était imprécise. Jusqu'à cette date tout doit être récusé.

b) A partir de 1880, on signale des plaques scléreuses. Skoda, Bamberger, Lebert... trouvent disséminées des productions multiples d'un bout à l'autre de l'axe cérébro-spinal. C'est l'époque où la sclérose en plaques était souvent confondue avec le syndrome de Parkinson.

c) Vulpian, Charcot, Berger, Westphal, avec la plus grande précision macroscopique et microscopique, avaient signalé la dureté et la consistance résistante de certaines parties du névraxe ; ils avaient même trouvé parfois la moelle allongée, dure et augmentée de volume, ou ailleurs le bulbe, ou encore la région péri-épendymaire de la moelle. Dans les mêmes points indurés le

microscope leur montrait de la sclérose névroglique, de l'hyperplasie conjonctivo-vasculaire.

Dubieff en 1887 trouve, dans trois cas, les lésions suivantes : moelle, pigmentation des cellules des cornes antérieures dont les prolongements sont variqueux : canal épendymaire distendu par des cellules polygonales et des corps amyloïdes ; prolifération névroglique légère ; méningite pie-mérienne avec légère sclérose superficielle, cellules lymphatiques à la limite de cette sclérose et le long des tractus conjonctifs ; lésions analogues, mais moindres, au niveau du bulbe ; épaississement du tissu conjonctif interfasciculaire dans les nerfs du plexus brachial. Dubieff considère ces altérations, qui sont pour lui le substratum anatomique de la maladie de Parkinson, comme les lésions de sénilité ne différant de la sénilité vraie que par leur établissement précoce et leur exagération.

Teissier, en 1888, découvre des lésions de la zone bulbo-protubérantielle, Gauthier une sclérose diffuse des cordons latéraux, Borgherini un épaississement de la névralgie autour du canal épendymaire. Dans une sclérose artérielle de la substance grise des parties centrales et antérieures de la moelle, il conclut que la maladie de P. est due à une myélite interstitielle diffuse dont les lésions vasculaires sont le point de départ ; vient ensuite Redlich qui met toute la symptomatologie de la maladie sur le compte de la sclérose périvasculaire.

Cette longue énumération ne laisse en définitive que des indications difficiles à coordonner. En fait aucune lésion n'a été rencontrée d'une façon assez constante, pour qu'on puisse la considérer comme spéciale à la maladie de Parkinson. Il est même des cas où aucune altération manifeste n'a été relevée à l'autopsie ; on peut

citer les observations de Constatt, de Charcot, de Landouzy, de Raymond, de De Grazia, de Furstner. Ce dernier en particulier conteste les lésions décrites par Redlich qu'il a vainement cherchées à l'autopsie d'un parkinsonien, et retrouvées par contre chez des vieillards qui n'étaient nullement atteints de paralysie agitante.

Les faits négatifs ne manquent donc pas dans l'histoire de la maladie de P. A vrai dire, bien des lésions que l'on a incriminées sont si peu caractéristiques, et parfois si insignifiantes, que nombre de ces faits pourraient être à bon droit considérés comme tels.

Alquier est de cet avis, lorsqu'il conclut que les altérations qu'il a trouvées lui-même, et celles qu'ont signalées ses prédécesseurs, sont pour la plupart sans importance pour la pathogénie de la maladie. C'est l'opinion de Joffroy, de De Grazia, de Furstner, de Walbaum.

I. — Est-ce à dire que la paralysie agitante doive être considérée comme une névrose ? C'est l'avis de Charcot, Axenfeld, Lereboullet et Bussart, Gowers, Strumpell, Eichhorst, Erb, Grasset.

« La paralysie agitante, écrit ce dernier, ne présentant pas de lésions anatomiques constantes et ne répondant même pas à un centre fonctionnel suffisamment démontré, on est, semble-t-il, en droit de la considérer, jusqu'à plus ample informé, comme une névrose, et le développement subit des accidents à la suite d'une perturbation morale doit être considéré comme un puissant argument en faveur de cette opinion. »

Si par névrose l'on entend toute affection nerveuse dont on ne connaît pas le substratum anatomique, oui certes, cette opinion est soutenable. Mais le terme névrose désigne alors les affections les plus disparates

n'ayant d'autre point commun que l'ignorance où nous sommes de leur nature, Ces affections ne peuvent former qu'un groupe essentiellement instable, un groupe d'attente, puisqu'elles sont susceptibles d'en être distraites, du jour où leurs lésions sont reconnues. La classe entière des névroses est donc à la merci d'une découverte histologique.

On a cherché ailleurs une définition plus satisfaisante, et beaucoup aujourd'hui ne considèrent comme névroses légitimes que les affections nerveuses dans lesquelles l'élément psychique joue un rôle primordial et constant, comme l'hystérie, la neurasthénie. L'intervention du psychisme dans tous les accidents n'est plus un caractère purement négatif, une simple ignorance comme l'absence de lésions à l'autopsie, mais un caractère positif, réel, spécial. La définition se resserre, se précise. Le groupe des névroses en est réduit ; il en devient plus homogène.

Retrouvons-nous cette prédominance de l'élément psychique dans la maladie de P. ? Assurément, il y a dans la paralysie agitante un état psychologique spécial, mais cet état psychique est ici accessoire et secondaire, et l'on ne peut vraiment mettre à son compte une symptomatologie aussi constante, une évolution si rigoureusement progressive, dont le dernier terme est toujours la cachexie et la mort. Assurément, les émotions, les traumatismes, les chocs moraux jouent parfois un rôle considérable comme cause déterminante dans l'éclosion de la maladie ; mais est-ce la seule affection organique où on les retrouve ? Brissaud fait bon marché de cet argument ; ne retrouve-t-on pas les mêmes causes dans l'étiologie des paralysies pseudo-bulbaires et d'autres affections organiques ? Il ne trouve pas invraisembla-

ble « qu'une émotion, qu'une frayeur agissent en déterminant un trouble fonctionnel altérant gravement et de façon irrémédiable le jeu normal des centres nerveux ».

Si donc le terme névrose signifie autre chose qu'ignorance, il est légitime de conclure : *la paralysie agitante n'est pas une névrose.*

II. — On est alors logiquement amené à considérer la maladie de Parkinson, non pas comme une entité morbide, mais comme un syndrome. Telle est l'opinion de Teissier, Vincent, Gilli, Rouvillois, Valéry, Vires. C'est la seule conception qui puisse expliquer la variabilité des constatations anatomiques. Car il n'est point besoin d'une altération spécifique, pour que se réalise l'affection ; la nature de la lésion est indifférente, le siège importe seul.

Mais lorsqu'il s'agit de préciser la localisation de la lésion, on retombe dans l'incertitude. Il n'est pas de régions de l'axe cérébro-spinal où l'on n'ait localisé : suivant les auteurs, l'écorce, l'isthme cérébral, la moelle et jusqu'aux nerfs périphériques, ont été considérés comme le siège des altérations. La discordance des faits anatomiques justifie cette diversité d'opinions.

Brissaut, en 1895, rappelant une autopsie au cours de laquelle Blocq et Marinesco (1893) avaient trouvé une tumeur tuberculeuse, circonscrite, énucléable, comprimant l'étage inférieur du pédoncule et très peu l'étage supérieur, et qui avait détruit complètement le locus niger, alors que les phénomènes cliniques observés avaient été ceux d'une hémiplégie parkinsonienne du côté opposé à la lésion, il ajoutait :

« Ne serait-ce pas dans ce territoire situé sur les confins des fibres des mouvements volontaires et des

mouvements automatiques qu'il conviendrait de chercher le centre du tonus musculaire ? »

Les observations de Mendel, de Bouchut, plaident toutes en faveur de l'origine mésencéphalique du syndrome.

En fait, toutes les fois qu'on a trouvé une lésion localisée, manifeste, indiscutable, la lésion siégeait au niveau de l'isthme du cerveau ou des ganglions de la base. Aussi la théorie de l'origine mésencéphalique gagne de jour en jour du terrain. Jaccoud et Borgherini l'admettaient déjà: Brissaud surtout l'a brillamment défendue.

Mais de toutes les théories tendant à jeter quelque lumière sur la physiologie pathologique de la maladie de Parkinson et le siège possible de la lésion, c'est l'hypothèse de M. Vires qui, nous semble-t-il, explique, de façon assez claire et suffisamment explicite, le syndrome moteur parkinsonien.

Le syndrome parkinsonien, dit Vires, est dû à une exagération du tonus normal et à des troubles de l'équilibration. Les neurones ponto-bulbaires et cérébelleux, neurones automatiques, régularisent : *a*) l'action excitato-inhibitrice qui suit la voie cortico-ponto-médullaire, voie directe ; et *b*) l'action coordinatrice et de l'équilibre que transmet la voie indirecte, cortico-ponto-cérébello-médullaire.

Le syndrome parkinsonien est le résultat de la lésion des neurones automatiques.

Pour Gilli, c'est l'irritabilité des fibres motrices qui en est cause ; ainsi s'expliquerait la variabilité du siège de la lésion, la localisation la plus importante restant toutefois la zone sous-thalamique. Valéry admet même que chaque symptôme est fonction d'une lésion localisée en un point spécial du mésocéphale (couches

optiques, pédoncules, protubérance, peut-être corps de Luys), et plus récemment Maillard localise la lésion dans le noyau-rouge.

En définitive, il est très vraisemblable que la maladie de Parkinson ne relève pas d'une lésion spécifique, mais qu'elle peut être réalisée par des altérations diverses. D'autre part, des lésions localisées au mésencéphale peuvent déterminer la production du syndrome ; mais il ne s'ensuit pas que des altérations siégeant en un autre point de l'axe nerveux ne puissent le réaliser, il n'y a aucune preuve anatomique tant en faveur que contre cette hypothèse. Mais en tout cas la nature organique de la maladie de Parkinson paraît indiscutable. Une maladie caractérisée par une évolution telle que la sienne, et susceptible de s'accompagner de symptômes tels qu'elle, ne peut être liée qu'à des altérations profondes du système nerveux. Ces altérations sont souvent introuvables ; quand elles existent, elles sont essentiellement variables.

Dès lors, une seule conclusion est logique : la maladie de Parkinson est un syndrome organique. L'absence d'altérations apparentes n'est pas en opposition avec cette thèse ; ne rattache-t-on pas certaines formes d'épilepsie partielle sous les lésions apparentes (épilepsie partielle réflexe ou toxique) à l'épilepsie parkinsonienne? (Castéran.)

OBSERVATION.

(Due à l'obligeance de M. Gueit, interne des hôpitaux, service de M. le professeur Vires.)

Eliabel Antoinette, femme B..., âgée de 52 ans, atteinte de paralysie agitante, est au service des vieillards depuis le mois d'avril 1909.

Cette malade sans antécédents personnels et héréditaires à retenir, mariée a eu deux enfants, l'un né à terme et bien portant, le second né à 7 mois et mort à 14 mois. Elle a eu ensuite une fausse couche de 3 mois. A atteint la ménopause il y a 2 ans.

Cette femme se plaint d'être atteinte, depuis 7 ans, d'un tremblement involontaire survenu à la suite d'une contrariété qui agite tout son corps et l'empêche de vaquer à ses occupations. Elle n'a eu ni crise nerveuse, ni perte de connaissance.

Au début, la malade présenta seulement un peu de tremblement dans la main droite en même temps qu'un peu de maladresse dans les mouvements délicats.

Cette main se prit peu à peu de raideur qui, jointe

au tremblement qui l'agitait, empêcha la malade de s'en servir.

Mais peu à peu des phénomènes de même ordre se montraient au membre inférieur.

La jambe droite, d'abord lente et paresseuse dans les mouvements, traînait et s'enraidissait, tandis que des mouvements involontaires l'agitaient de secousses incessantes en trépidation comme dans le porte-à-faux.

Le bras en entier s'enraidissait et s'agitait.

Les choses allèrent ainsi pendant 4 ou 5 ans, ces phénomènes d'agitation ne se montrant que du côté droit de la malade.

La jambe, de plus en plus paresseuse et enraidie, se traînait et trébuchait à chaque pas.

Il y a exactement 2 ans 1/2 aujourd'hui, à la suite d'une nouvelle frayeur ou contrariété, le côté gauche se mit à son tour à trembler.

La mémoire et l'intelligence sont conservées. Il n'y a qu'un peu d'excitation émotive.

Depuis, la maladie s'est complétée et la malade se montre à nous avec toute la symptomatologie de la paralysie agitante.

Nous trouvons actuellement la malade assise demi-accroupie sur sa chaise, quelque peu enraidie et soudée.

Ses membres et tout son corps sont agités de tremblements lents, rythmiques et réguliers. Tremblements surtout marqués au repos, s'exagérant à la moindre émotion, diminuant, sans disparaître toutefois complètement, lors de mouvements volontaires.

Ce tremblement gagne des doigts la main, de la main le bras, du bras l'épaule, de l'épaule la tête et tout le corps qu'il agite même dans le décubitus horizontal, au lit.

Debout, la malade est demi-fléchie, le haut du corps porté en avant.

Ses mains sont en flexion et pronation, ses bras fléchis et appliqués au corps.

Sa marche est un peu spéciale. Elle sautille, mais fait de grands pas tout en traînant sa jambe sur le sol, la droite plus spécialement. Cette démarche est cadencée.

On note très nettement l'anté et la rétropulsion. La latéropulsion est provoquée aussi facilement.

On apprécie très nettement un certain degré de lenteur et de gêne dans les mouvements volontaires, ainsi qu'un peu de maladresse dans l'exécution de certains mouvements.

Cependant cette malade ne présente pas à un haut degré de rigidité musculaire. Mais les mouvements articulaires sont lents et pénibles : c'est un état d'engourdissement. Sa physionomie possède encore un certain degré d'expression. On note du ptosis des paupières supérieures. La vue est normale.

Etat des réflexes. — Réflexe rotulien perceptible et vif à droite, normal à gauche.

Un peu de danse de la rotule à droite.

Pas de Babinski des orteils, de trépidation épileptoïde.

Aux membres supérieurs réflexes non perceptibles. Les pupilles sont égales et contractiles. Les réflexes pupillaires sont normaux à l'accommodation et à la lumière. La malade entend bien, sent bien et n'a pas de troubles du goût.

Sensibilité subjective. — La malade se plaint de douleurs *erratiques* dans les membres et au niveau des

reins. Ces douleurs lentes et continues diminuent et se calment par le repos.

Elle éprouve une sensation de fourmillement douloureux due à de l'agacement musculaire.

La malade ne présente ni troubles de la sensibilité interne, ni troubles de la sensibilité profonde.

On note chez elle quelques troubles des réactions vasomotrices se traduisant par des sensations intempestives de chaleur et de sueurs plus ou moins abondantes.

Sensibilité objective. — Tact.

Douleur provoquée (piqûre).

Température (chaud-froid).

Sens stéréognostic et des attitudes sont conservés.

La malade ne présente aucun stigmate d'hystérie.

Etat général. — Bon, mais agrissement relatif et perte de poids depuis son entrée au service.

Appétit conservé, mais sans excès.

Digère bien.

Pas de constipation.

Les autres appareils fonctionnent bien, on ne relève que des traces légères d'albumine, un léger souffle à la pointe du cœur et un peu d'œdème périmalléolaire le soir.

Pouls à 80.

Un peu de tachycardie émotive au cours de l'examen.

Cette malade n'a jamais présenté de fièvre.

La température oscille entre les chifres de 37°-37°5.

En conséquence le diagnostic de paralysie agitante à prédominance hémiplégique droite peut être conservé. Jusqu'à ce dernier temps (14 nov. 1910) la malade a vécu la vie ordinaire des hospitalisés et n'a été soumise à

aucune médication, le traitement électrique qu'elle avait suivi antérieurement n'ayant donné aucun résultat.

Nous avons soumis nous-même cette malade au traitement par l'extrait de parathyroïde. Nous devons à ce propos tous nos remerciements à M. Carrière, chef de laboratoire à l'hôpital Saint-Antoine de Paris, qui a eu l'extrême amabilité de mettre à notre disposition les produits de son laboratoire. Commencé le 14 novembre, le traitement a été suivi jusqu'à fin décembre. Pendant cette période la malade a pris chaque jour de 2 à 3 cachets d'extrait de parathyroïde de 1 milligr. par cachet, soit en tout 3 milligr. par jour.

Une analyse d'urines a été faite le 14 novembre avant de commencer le traitement. Elle a fourni les renseignements suivants :

Quantité 1.230 cc. ; densité 1.013 ; réaction acide ; couleur jaune clair.

Dépôt nul ; urée 9,32 par litre ; acide urique 0,378 par litre.

Chlorures 8 gr. 5 ; phosphates 0 gr. 80 ; albumine 0 ; sucre 0.

Après deux mois de ce traitement opothérapique nous avons pu constater une diminution du tremblement et l'atténuation de la raideur des articulations. Les mouvements des jambes et des mains sont plus faciles, la malade constate elle-même une amélioration. D'ailleurs l'état général est plus satisfaisant et une augmentation de poids de 1 kil. a été obtenue.

On peut donc dire que si la guérison n'a pas été obtenue, il est toutefois intéressant de noter la réalisation

sensible. La dernière analyse d'urines faites le 26 déc. à la fin de ce traitement a été la suivante :

Quantité 1.300 gr.
Densité 1,014.
Réaction acide.
Couleur jaune clair.
Dépôt nul.
Urée 8 gr. 02 par litre.
Chlorures 7 gr. 4.
Phosphates 0,70.
Albumine trace très légère.
Sucre 0.

CONCLUSIONS

I. — Des diverses hypothèses touchant la nature de la maladie de Parkinson :

1° La théorie humorale (insuffisance thyroïdienne, insuffisance parathyroïdienne, en admettant qu'il existe une relation étiologique entre la paralysie agitante et les troubles glandulaires, ne suffit pas à expliquer la pathogénie de l'affection ;

2° La théorie musculaire est passible de la même objection. D'ailleurs, il est fort vraisemblable que les altérations musculaires constatées sont secondaires à la maladie de Parkinson elle-même.

II. — La maladie de Parkinson est une affection du système nerveux :

1° Elle ne rentre pas dans le cadre des névroses ;

2° Elle n'est même pas une entité morbide, mais un syndrome.

Cette hypothèse n'est pas inconciliable avec la diver-

sité des constatations anatomiques. De nombreux faits cliniques la rendent vraisemblable et portent à penser que les lésions causales siègent ou tout au moins prédominent un niveau du mésencéphale.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 12 janvier 1911.
Le Recteur,
Ant. BENOIST.

Vu et approuvé :
Montpellier, le 12 janvier 1911.
Le Doyen.
MAIRET.

BIBLIOGRAPHIE

Alquier. — Pathogénie de la m. de P. (Gazette des Hôpitaux, 1903, nos 68 et 71).

— Recherches cliniques et anatomo-patholog. sur la m. de P. (Thèse de Paris, 1903 et dans Gazette des Hôpit., 7 juin 1904).

— Sur le traitement médicamenteux de la m. de P. (Société de Neurologie, 8 juin 1905 et 1910).

Alzheimer. — Les troubles psychiques d'origine artério-scléreuse (Centralbl. f. Nervenheil., juin 1902).

Ball. — Troubles psychiques dans la m. de P. (Congrès de Londres, 1881. Encéphale, 1882, II, 22).

Ballet. — Société médicale des Hôpitaux, 21 janvier 1898.

Ballet et Faure. — Lésions des cellules de la moelle dans un cas de maladie de P. (Revue Neurologique, 1898, p. 94).

Ballet et Rose. — Maladie de P. ayant débuté à l'âge de 15 ans (Société Neurologique, 9 juillet 1904).

Barret. — The Am. Journ. of Insanity, juillet 1905.

Béchet. — Thèse de Paris, 1892.

Berkeley. — Med. News, 2 décembre 1905. — New-York med. Journal, 23 novembre 1907, p. 974.

Berthomieu. — Thèse de Toulouse, 1894-1895.

Bernardt. — Klin. Wochensch., Berlin, n° 25, 1880.

Bidon. — Revue de méd., p. 667, 1886, et p. 76, 1891.

Blocq. — Thèse de Paris, 1886. Art. « Mal. de Park. » *in* Manuel Debove et Achard, 1894.

Blocq et Marinesco. — Soc. de biol., 31 mai 1893.

Bonnier. — Le vertige, 1894. L'orientation (Scientia, série biologique, n° 9, 1900).

Borgherini. — Riv. sperim. de frenatr., 1889.

Boucher. — Thèse de Paris, 1877 (Progrès médical, 25 juillet 1885).

Boucher de la Ville Jossy. — Thèse de Paris, 1903.

Bouchut. — Gaz. des Hôp., 1879.

Bourilhet (H.). — Gaz. des hôpitaux, LXXXI, n° 27, 1908.

Brandès. — Gaz. hebd. des sciences méd. de Bordeaux, 18 juin 1905.

Brissaud. — Thèse de Paris, 1880 (Presse médicale belge, 1876, n° 30. — Leçons cliniques, 1895, leçons 22 et 23).

Brissaud et Brécy. — Revue Neur., 1903, p. 153.

Brissaud et Meige. — Société Neurologique, 6 juillet 1905.

Bruns. — Neurol. Centr., 1904, p. 978.

Buck (De) et Demoor. — Belgique médicale, 1899, n° 27.

Burzio. — Ann. di fren. e scienz. Turin, juin 1902, p. 151.

Busquet et Grenier. — Tribune médicale, 27 avril 1904.

Buzzard. — The Brain, 1882.

Carrayrou. — Thèse de Paris, 1903.

Carrière. — Troubles vasomoteurs, sensit. et trophiques dans la m. de P. Press. médicale, 12 sept. 1896.

Castelvi. — Rev. de Med. y Cirurg. praticas, Madrid.

Casteran. — Thèse de Paris, 1909.

Caterina. — Revista di patol. nerv. e ment., août 1898.

Catola.—Soc. neur., 12 janv. 1905; Rivista di patol. nerv. e ment., avril 1906; Revue de Méd., 10 juin 1905.

Cestan et Le Sourd. — Gazette des hôpitaux, 23 nov. 1899.

Chabbert. — Arch. de Neurol., p. 338, 1893.

Charcot. — Semaine médicale, 20 juillet 1872, p. 289; Œuvres complètes, t. I, p. 171; Leçons du Mardi, 1887-1888; Gazette des Hôpitaux, 1869, p. 189, 229, 445; Progrès médic., 2 décembre 1876 et 1892, n° 32.

Charcot et Vulpian. — Gazette hebdomadaire, 1861-1862.

Chéron. — Progr. méd., 1er décembre 1877.

Cheynel. — Thèse de Lyon, 1897.

Clavaleira. — Thèse de Paris, 1872.

Clerici et Médéa. — Bull. clin. sc. della Poliambul. di Milano, 1899.

Collet. — Lyon médical, février 1903.
Claude (H.). — Revue Neurologique, 1910.
Collin. — New-York med. Journ., 9-16, 23 juin 1906.
Collomb. — Thèse de Bordeaux, 1905.
Combemale. — Echo médical du Nord, 15 mai 1899.
Compin. — Thèse de Lyon, 1902.
Comoyon. — Thèse de Paris, 1902-1903.
Crocq. — Rapport au Congrès de Limoges, août 1901.
Dana. — Revue Neurologique, 31 août 1893.
Davril. — Gazette hebdomadaire, 1886.
Debove. — Société méd. des hôpitaux, 5 mai 1899.
Déjerine. — Rev. neur., 30 juin 1903 ; Semaine médicale, 9 septembre 1891.
Demange. — Mélanges de clinique méd. et d'anatomie pathologique, 1880.
Demombré. — Thèse de Paris, 1880.
Deschamps. — France méd., p. 25, 1886.
Dowse. — Med. Times, 1878.
Dyleff. — Soc. neurol., 2 juillet 1908.
Dubieff. — Thèse de Paris, 1887.
Dutil. — Thèse de Paris, 1891.
Duval (M.). — Cours de physiologie, 1897.
Erb. — Deutsch. Klin., fasc. V, p. 96, 1901.
Eulenbourg. — Handbuch der spec. Patholog. med. Therapeut. prof. Tiemssen. Leipzig, 1875, livre VII.
Fauré. — Thèse de Bordeaux, 1906.
Félix. — Semaine médicale, 27 février 1900.
Franck. — Monatsch. für Psych. und Neur., p. 223, sept. 1900.
Fraenkel. — Deut. Zeits. f. Nervensteila, p. 423, 1899.
Friedlaender. — Therapie, Bd. XI, hyt. 8.
Fuester. — Arch. f. Psych., 1898.
Gauthier. — Lyon médical, 1888.
Gaussel (A.). — Gazette des hôpitaux, LXXX, n° 127, 7 novembre 1907.
Gilli. — Thèse de Paris, 1900.
Glorieux. — Policl. de Bruxelles, avril 1893.
Grange. — Gaz. hebd., p. 612, 1901.
Grasset et Rauzier. — Art. « Mal. de Park. » *in* Traité Brouardel et Gilbert, 1905.

Grazia (de). — Riforma med., n° 70, 1895.
Gunther. — Arch. f. Psych., 1885.
Heimann. — Thèse de Berlin, 1888.
Holm. — Revue neurol., p. 211, 1898.
Huet et Alquier. — Revue neurol., n° 12, 1904.
Idelsohn. — Soc. de neur., 4 avril 1904.
Joffroy. — Gaz. des hôp., p. 602, 1871.
Janischewsky. — Revue neurol., 15 juillet 1909.
Karplus. — Jahrb. für Psych. med. neur., 1900.
Kohts. — Berl. klin. Wochensch., 1874.
Klippel. — S. N. P., 4 juillet 1908.
Koller. — Arch. für pathol. Anat., 1892.
Krafft-Ebing. — Wien. klin. Woch., 12 janvier 1899.
Lamarche. — Thèse de Montpellier, 1899.
Lambrior. — Bull. des médec. de Juesy, 1906-1907.
Lamy. — Soc. de neurol., 9 janvier 1902.
Lange. — Ueber chron. Ruestennorts Tutgundung, 1874.
Lannois. — Lyon méd., n° 14, 1894.
Laporte. — Thèse de Paris, 1879.
Lereboullet et Bussart. — Art. « Paralysie agit. » *in* dict. Dechambre.
Leroux. — Thèse de Paris, 1883.
Leyden. — Arch. für path. Anat., 1864.
Lhirondel. — Thèse de Paris, 1883.
Lundborg. — Deutsch. Zeits. f. Nervenheil., t. XIX, p. 208, 1901, et t. XXVII, p. 214, 1904.
Luys. — Soc. de biol., 1880.
Luzzato. — Riv. Veneta di scienz. med., t. XIII, 1896 et t. XXX, 1899.
Mackintosh. — Scottish med. anat. surg. Journ., octobre 1903.
Maillard. — Thèse de Paris, 1907.
Marie et Meunier. — Journ. de psychol. normal. et pathol., nov.-déc. 1907-1908.
Mallié. — Thèse de Bordeaux, 1908-1909.
Martha. — Thèse de Paris, 1888.
Monghal. — Thèse de Paris, 1904.
Mendel. — Berl. klin. Woch., 1885.
Moebius. — Memorabilien, 1888. Vermischte tufsoetze, fasc. 5, p. 19, 1898.

Montcorgé. — Lyon méd., février 1896.
Morigasu. — Arch. f. Psych., t. XLIV, p. 789, 1908.
Mossé et Banal. — Rev. de méd., 1889.
Moutier. — Soc. de neurol., 8 juin 1905.
Negro. — Rivista di neuropathologia, juin 1907-1908.
Nonne. — Amer. Journ. of the med. sciences, juin 1900.
Ordenstein. — Thèse de Paris, 1868.
Parhon et Urechie. — Soc. neur., 7 nov. 1907.
Pennato. — Riforma med., fév. 1906.
Peterson. — New-York med. Journ., 1890.
Philip. — Deutsche Zeit. f. Nervenheilh., t. XIV, 1899.
Raymond. — Thèse de Paris, 1876 (Soc. neur., 6 juillet 1905).
Redlich. — Jahrb. für Psych., XVI, 1894.
Rossi. — Annali della Clinica neur. di Pavia, 1907-1908.
Roussy. — Revue neurologique, 1908-1910.
Roussy et Clunet. — Tribune médicale, 12 mai 1910.
Rouvillois. — Thèse de Lyon, 1898.
Saint-Léger (de). — Thèse de Paris, 1879.
Salaris. — Riv. di pathol. nerv. e ment., août 1906.
Sander. — Monats. f. Psych. und Neurol., III, 1898.
Sapoynikoff. — Moniteur neurologique russe, 1907-1908.
Sass. — Med. Woch. Saint-Pétersbourg, mai 1891.
Scherb. — Soc. neurol., 7 fév. 1901.
Souques. — Soc. neurol., 12 janvier 1905.
Spiller. — Univ. of Penna Med. Bull., mai 1904.
Teissier. — Lyon méd., juillet 1898.
Thompson. — Journal of med. Research, décembre 1906.
Ughetti. — Riv. experim. di frenatr., p. 266, 1896.
Valéry. — Thèse de Paris, 1904.
Vandier. — Thèse de Paris, 1886.
Vesselle. — Thèse de Lyon, 1881.
Vires. — Leçons cliniques, 1900.
Vollenberg. — Nothnagel's exp. Pathol., und Therap., XII, 1899.
Vulpian. — Traité des mal. de la moelle, t. II, XXIX, leçon 1888.
Walbaum. — Arch. f. pathol. Anat., XVI, 1901.
Warz. — Viertedz. f. Gesichte med., VII, 1897.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!